

1461-34992

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1906

N°

10.

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 26 décembre 1906, à 1 heure

PAR

Jean ABAL

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

DU

COLLINSONIA CANADENSIS

Président : M. POUCHET, Professeur.

*Juges : MM. { RICHET (Ch.), Professeur.
BROCA (André), Agrégé.
DESGREZ, Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, 1

1906

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen.....
Professeurs.....

Anatomie.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Chimie organique et chimie minérale.....
 Histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Opérations et appareils.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

M. DEBOVE.
 MM
 POIRIER.
 CH. RICHET.
 GARIEL.
 GAUTIER.
 BLANCHARD.
 BOUCHARD
 HUTINEL
 BRISSAUD
 LANNELONGUE.
 CORNIL
 MATHIAS DUVAL.
 SEGOND.
 POUCHET
 GILBERT.
 CHANTEMESSE
 THOINOT.
 DEJERINE.
 ROGER.

Clinique médicale.....

Maladies des Enfants.....
 Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile.....
 Clinique thérapeutique.....

HAYEM.
 DIEULAFOY
 DEBOVE.
 LANDOUZY.
 GRANCHER.
 JOFFROY.
 GAUCHER.
 RAYMOND.
 LE DENTU
 TERRIER.
 BERGER.
 RECLUS.
 DELAPERSONNE
 ALBARRAN.
 PINARD.
 BUDIN.
 POZZI.
 KIRMISSON.
 Albert ROBIN.

Agréés en exercice.

MM
 AUVRAY.
 BALTHAZARD.
 BRANCA
 BEZANCON.
 BRINDEAU.
 BROCA André.
 CARNOT.
 CLAUDE.
 CUNEO.
 DEMELIN.
 DESGREZ.

MM
 DUPRE
 DUVAL.
 FAURE.
 GOSSET.
 GOUGET
 GUIART.
 JEANSELME.
 LABBE.
 LANGLOIS.
 LAUNOIS.

MM
 LEGRY.
 LEGUEU.
 LEPAGE.
 MACAIGNE.
 MAILLARD.
 MARION.
 MAUCLAIRE
 MERY.
 MORESTIN.
 POTOCKI.

MM
 PROUST.
 RENON.
 RICHAUD
 RIEFFEL (chef des
 travaux anatomiques.
 THEISSIER.
 THIROLOIX.
 VAQUEZ.
 WALLICH.

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de pharmacologie et de matière médicale à la Faculté
de médecine de Paris.

Membre de l'Académie de médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder le sujet de notre travail, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à tous nos maîtres de la Faculté de Paris et de Bordeaux. Qu'ils veuillent accepter ici notre profonde gratitude pour les savantes leçons et les précieux conseils qu'ils nous ont donnés dans le cours de nos études médicales. Ce sont eux sûrement qui nous ont appris le meilleur du peu que nous savons.

Nous remercions particulièrement M. le professeur Pouchet pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse inaugurale.

Nous prions nos maîtres dans les hôpitaux de Paris, M. le professeur Debove, doyen de la Faculté de médecine ; M. le professeur Budin, accoucheur de la clinique Tarnier ; M. le docteur Lucas-Championnière, chirurgien de l'Hôtel-Dieu ; M. le professeur agrégé Méry, dans le service du professeur Grancher aux Enfants-Malades, ainsi que nos maîtres dans les hôpitaux de Bordeaux, M. le professeur Boursier, chirurgien de l'hôpital Saint-André ;

M. le professeur agrégé Rondot, médecin des hôpitaux : M. le docteur Courtin, chirurgien en chef de l'hôpital des Enfants et M. le docteur Davezac, médecin de l'hôpital Saint-André, d'agréer l'expression de notre profonde reconnaissance. En outre des conseils instructifs qu'ils nous ont prodigués, nous avons appris par leur exemple les égards que le médecin doit à ses malades ; nous avons vu comment il faut savoir participer moralement à la souffrance du malade pour pouvoir du moins le consoler quand on ne peut le guérir.

Nous n'oublierons pas les nombreuses marques d'amitié que nous a témoignées dès le début de notre carrière le professeur agrégé Cavalié, de la Faculté de Bordeaux. C'est avec un sentiment de profonde gratitude que nous l'en remercions.

Que M. le professeur Perrot, de l'Ecole Supérieure de Pharmacie, reçoive nos meilleurs remerciements pour la gracieuseté avec laquelle il nous a prêté son concours par l'examen histologique de la plante que nous étudions, dont il a bien voulu se charger.

Nous remercions également M. le docteur Chevalier qui, dans le cours de l'exécution de notre travail, a bien voulu nous guider de ses excellents conseils et nous a donné les renseignements les plus précieux pour notre étude.

HISTORIQUE

Le Collinsonia est une plante originaire des forêts du Canada, où elle fut découverte en 1735 par Jonh Bartrum et Pierre Collinson, botaniste anglais dont elle porte le nom. Elle ne fut étudiée que longtemps après, en 1797, par Linné qui, dans le tome premier de son livre intitulé *Species Plantarum*, la classa dans le groupe des Diandria Monogenia, famille des Labiées. (Notons à ce sujet que certains auteurs depuis l'ont confondue avec le Collinsia, famille des Scrofulariées).

La première étude à peu près complète des caractères du Collinsonia fut faite par Descourtilz qui, en 1827, décrivait la plante, en donnait une analyse chimique, révélait ses propriétés médicinales et indiquait son mode d'administration.

Depuis cette date, elle jouit d'une grande estime dans l'Amérique du Nord et fut employée un peu à tort et à travers dans un grand nombre d'affections.

C'est en 1885 seulement qu'une nouvelle étude fut faite par Napier dans l'*American journal of Pharmacy* renfermant une analyse chimique sommaire.

Puis, deux ans plus tard, parut le travail très documenté de M. John Shoemaker, dont nous reproduisons une partie dans notre thèse et celui de Lewis Ough en 1900, remarquable par son étude chimique.

Enfin, en 1901, Lohmann en reprenant l'étude chimique en retirait un alcaloïde jouissant des propriétés de la plante.

Comme on peut le constater par les travaux que nous mentionnons, c'est seulement au point de vue botanique et surtout chimique que les auteurs se sont placés pour étudier le *Collinsonia*. En effet, on ne trouve jusqu'à aujourd'hui, nulle part dans la littérature médicale la moindre trace d'étude physiologique sur ce sujet.

Notre travail n'a pas la prétention de combler cette lacune. C'est avant tout un essai d'étude physiologique que nous avons fait, notre but étant simplement d'apporter quelques éléments nouveaux pour les recherches qui pourront être faites ultérieurement dans le même sens.

Nous ne doutons pas qu'ainsi compris notre travail contribuera pour une faible part à assigner au *Collinsonia Canadensis* une place durable dans la thérapeutique moderne (1).

(1) *The British Medical Journal*, 1887, p. 712.

*
* *

Le Collinsonia est très usité dans l'Amérique du Nord. Cette plante jouit dans son pays natal d'une réputation telle comme tonique, astringent et diurétique qu'elle a mérité le nom de « guérit tout. » Il y a sûrement un peu d'exagération dans cette manière de voir et à notre avis, c'est un peu à la légère qu'elle a été employée dans une série d'affections diverses.

Le travail de M. Schœmaker, dont nous reproduisons une partie, rendra compte de ses divers modes d'emploi.

« Les faibles doses, dit-il, ne semblent pas produire un effet bien marqué sur les personnes en bonne santé, sinon une sensation de chaleur à l'estomac et à l'intestin. Les fortes doses produisent de la diaphorèse et des nausées suivies, dans quelques cas, de vomissements répétés, sans douleur.

« Le Collinsonia est très estimé dans beaucoup de régions pour combattre la gravelle et autres affections des voies urinaires. L'observation clinique montre que son pouvoir n'est pas limité à ce genre d'affections et semble en outre jouir de propriétés sédatives et antispasmodiques, de plus c'est un astringent et un tonique puissant.

La croyance populaire à sa propriété de favoriser l'expulsion des calculs urinaires est bien fondée. « Il relâche, en effet, le spasme des uretères ou de l'urèthre et, par l'augmentation du flot de l'urine et la diminution de la sensibilité de la muqueuse génito-urinaire, facilite

l'expulsion des petites concrétions. Quand les calculs sont volumineux, le *Collinsonia* ne peut ni les dissoudre ni provoquer leur expulsion, mais il peut diminuer les souffrances du patient jusqu'à ce qu'un complet soulagement soit apporté par les méthodes chirurgicales.

« La cystite aiguë peut être plus rapidement soulagée par le *Collinsonia* combiné à l'aconit et à la morphine que par l'administration de quelque autre agent thérapeutique. Dans deux cas de cette douloureuse affection que j'ai traitée de cette façon, pendant ces quatre derniers mois, les malades ne présentèrent ni douleur, ni fièvre et se déclarèrent guéris au quatrième jour du traitement. Un autre cas traité sans *Collinsonia* traina de deux à trois semaines et finalement le malade se plaignit pendant six ou huit jours de douleurs ou de ténésme vésical.

« Je n'ai pas eu l'occasion d'essayer ce médicament dans la cystite chronique, mais par analogie il semble qu'il serait également efficace dans cette ennuyeuse et pénible affection.

« L'incontinence d'urine des enfants due à la contraction spasmodique de la vessie peut être soulagée d'une façon permanente par l'administration pendant plusieurs jours successifs d'une drachme (3 gr. 24) de teinture de *Collinsonia* après le dîner et au moment du coucher.

« Il n'est pas rare de voir certains nerveux qui ont eu ou n'ont pas eu de gonorrhée se plaindre du suintement de quelques gouttes d'urine qui survient une ou deux minutes après avoir uriné et ajusté leur vêtement, et qui souille leur pantalon en produisant une odeur déplaisante dont ils accusent, quand ils la sentent, les personnes qui

les entourent. Cette banale mais ennuyeuse affection est due à l'hyperesthésie de l'urèthre prostatique ou du col de la vessie et peut être guérie par l'usage persistant de l'extrait fluide de la *Collinsonia* à la dose de XX gouttes, quatre fois par jour.

« Dans la gonorrhée chronique, quand le copahu, le cubèbe et d'huile de bois de santal ont été inefficaces pour arrêter l'écoulement, ou ont été rejetés par l'estomac du malade, des doses d'une drachme de l'extrait fluide de *collinsonia* données toutes les quatre heures peuvent amener la guérison.

« La constipation, les hémorroïdes, la névralgie du rectum et les douleurs vagues pelviennes ou abdominales sont dues plus fréquemment qu'on ne le croit généralement au spasme du sphincter de l'anus. Le docteur J. M. Matews de Louisville-Kentucky, a montré qu'on peut obtenir une prompte guérison dans de telles circonstances. Bien que son observation soit limitée à trois cas, je suis porté à croire que l'emploi persistant chaque soir de suppositoires contenant de quarante à quatre-vingt-dix grains un grain équivalant à 0 gr. 065) de poudre de *Collinsonia* rendront dans beaucoup de cas une opération inutile. »

« Le premier cas est celui d'une femme âgée de 45 ans qui souffrait depuis des années de vives douleurs dans le rectum, particulièrement violentes avant la défécation ; elle avait été examinée par des professeurs, avait consulté plusieurs médecins sans obtenir d'amélioration manifeste.

« Quand elle vint me demander mes soins j'instituai un traitement général tonique et antinévralgique accompagné de laxatifs appropriés. Sa santé générale s'améliora pres-

que immédiatement mais les troubles locaux persistèrent d'une façon opiniâtre. Finalement soupçonnant l'existence d'une fissure ou d'un ulcère anal, je pratiquai un examen du rectum sans découvrir rien d'anormal si ce n'est l'exagération de constriction du sphincter que le doigt ou le spéculum montraient avec évidence. Des suppositoires composés d'opium, d'opium et de belladone, d'opium et de quinine furent alors ordonnés successivement sans produire un soulagement durable. Alors je ne décidai ni la dilatation ni l'incision du sphincter et, désireux de connaître les effets de ce produit, je lui ordonnai comme essai des suppositoires contenant chacun 30 grains de Collinsonia en poudre, à employer un par soir. Je fus surpris deux jours après quand la malade revint pour me remercier et me dire que les derniers suppositoires que je lui avais ordonnés lui avaient procuré un si grand soulagement qu'elle en employait deux par jour, et en désirait encore. tellement elle était convaincue que j'avais enfin trouvé le remède pour son mal.

« Je la questionnai d'une manière plus précise et je remarquai que son soulagement commençait environ une heure après l'emploi du premier suppositoire. Alors j'en ordonnai huit de plus, contenant 40 grains chacun au lieu de 30, à employer un le matin et le soir. Elle revint le sixième jour pour me dire qu'après le cinquième suppositoire elle se sentit si bien qu'elle ne jugea pas utile de les continuer. La guérison était complète et définitive. Il s'est écoulé depuis lors une année et demie, elle est venue me consulter deux fois pour d'autres troubles, mais la douleur du rectum n'a pas récidivé. »

« Le deuxième cas est celui d'une femme âgée de 35 ans. en tout semblable au précédent, elle fut guérie en une semaine par des suppositoires de Collinsonia.

« Le troisième est celui d'un jeune homme âgé de 19 ans qui souffrait d'une violente céphalée tous les deux jours. Par l'interrogatoire j'ai appris que cette céphalée était invariablement accompagnée d'une sensation de pesanteur dans l'abdomen et d'un besoin constant d'aller à la selle ; son désir ne pouvait être accompli qu'au prix d'efforts répétés pendant quelquefois une période vingt à quarante minutes. puis, une véritable débâcle se produisait ; suivie généralement de la cessation immédiate de la sensation de pesanteur dans l'abdomen et la disparition graduelle de la céphalée. Ce malade avait essayé un grand nombre de médicaments connus sans en tirer le moindre profit, excepté quand ils produisaient un effet laxatif. »

« Comme la défécation n'était ni précédée ni accompagnée de douleur et faisait généralement disparaître les autres symptômes, j'ai conclu qu'il n'y avait actuellement aucune fissure, ni ulcération et que le trouble était dû seulement à la constriction spasmodique du sphincter anal. Je lui prescrivis quatre suppositoires contenant une drachme chacun de Collinsonia en poudre, à employer un par soir à l'heure du coucher. Il revint quatre jours après aussi malade qu'avant et doutant fort de l'efficacité de ce remède. Je l'encourageai à essayer encore et prescrivis six suppositoires contenant chacun 65 grains.

Deux semaines après il revint me déclarant que quand il en eut employé quatre il s'était si bien trouvé qu'il jeta les deux qui lui restaient, or ces troubles étant revenus

plus fort que jamais il en désirait encore. Alors, je prescrivis huit suppositoires avec 90 grains de *Collinsonia* chacun, et lui ordonnai d'en employer un tous les deux soirs sans s'inquiéter de son degré d'amélioration. Il suivit ces instructions fidèlement pendant les cinq mois qui se sont écoulés; depuis il n'accusa de nouveau aucun des symptômes de ses troubles d'autrefois. »

« Il est plus probable que le vaginisme ou spasme du sphincter du vagin peut être, sans avoir recours aux grotesques ou douloureuses méthodes décrites dans les livres, promptement et efficacement traité par l'emploi continuél de suppositoires vaginaux de *Collinsonia*.

La préparation la plus utile dans les coliques est la teinture dont on administre de X gouttes à une demie-drachme pour les enfants et de une à deux drachmes fréquemment répétées pour adulte. Le *Collinsonia* peut être rapidement curatif dans beaucoup de cas de coliques lorsqu'elles sont accompagnées d'une élévation de la température. Il ne soulagera pas d'ailleurs la colique de plomb, ni les douleurs de la péritonite ou de l'entérocolite.

« Le *Collinsonia* à fait preuve de médicament curatif entre mes mains dans deux cas où la morphine, le cannabis indica, la belladone et plusieurs autres agents thérapeutiques ont produit seulement un soulagement momentané. J'ai obtenu des résultats encourageants de son emploi dans cinq cas de dysménorrhée. Chaque malade prenait une demi-drachme d'extrait fluide trois fois par jour pendant une semaine avant l'apparition des menstrues et deux drachmes de teinture toutes les quatres heures pendant leur durée. »

« Dans le premier et le cinquième cas, la douleur auparavant sérieuse n'était plus digne de mention: quant aux autres cas la douleur était réduite à tel point que les malades pouvaient vaquer comme d'habitude à leurs affaires l'une étant couturière, l'autre vendeuse et l'autre demoiselle du téléphone, au lieu d'être obligées de garder le lit pendant deux ou plusieurs jours. »

« Ordinairement les refroidissements et les légères attaques de lumbago peuvent disparaître rapidement par l'absorption d'une tasse d'une infusion chaude de *Collinsonia* au moment du coucher. »

« Le croup spasmodique peut être immédiatement soulagé par le même moyen (?) »

« Le *Collinsonia* est un médicament d'une efficacité incontestable dans la pharyngite chronique et dans l'enrouement dépendant d'un manque de tonicité des cordes vocales. L'extrait fluide peut être donné dans ces affections à la dose d'une demi-drachme dans quatre fois son volume d'eau. Il est utilisable encore dans le catarrhe gastro-intestinal et dans la gastrite catarrhale produite par la bière et les boissons alcooliques.

Il diminue le désir des liqueurs restreint la sécrétion du suc gastrique, rétablit le tonus normal de l'appareil digestif et relève le système nerveux déprimé. »

« Le *Collinsonia* peut entrer avantageusement dans le traitement de la chorée où elle peut remplacer l'arsenic dans beaucoup de cas survenant dans l'enfance. Dans trois cas récemment traités par le *Collinsonia* on vit disparaître toutes les traces de l'affection au bout de deux à quatre semaines. Cependant, il faut signaler que le même médi-

cament échoua dans deux autres cas traités antérieurement. »

« De plus, le *Collinsonia* jouit de propriétés palliatives sinon curatives vis-à-vis de la toux de la coqueluche et peut être employé dans cette affection sans crainte de produire des désordres de l'estomac ou quelque autre symptôme désagréable. Il peut être donné aussi avec confiance dans la toux nerveuse et dans la toux irritante du catarrhe du pharynx.

Le *Collinsonia* peut rendre des services s'il est administré à doses modérées comme tonique général, doux mais certain, augmentant l'appétit, favorisant la digestion et stimulant légèrement tous les organes excréteurs. Il peut être donné avec avantage dans l'anémie, dans la chlorose, dans la phthisie commençante et dans la convalescence des diverses fièvres éruptives. »

« A l'extérieur il constitue un excellent topique pour les plaies contuses et ouvertes, Les ulcères indolores peuvent évoluer vers la guérison à la suite de l'emploi d'une pommade contenant une drachme de *Collinsonia* en poudre et une once d'axonge.

« Les ascarides seront efficacement détruits par l'injection rectale d'une solution d'extrait fluide de *Collinsonia* dans quatre parties d'eau. »

ETUDE BOTANIQUE

Origine. — Généralement connue sous le nom de racine de pierre (*stone root*) ou de racine à nœuds (*knob-root*) le *Collinsonia Canadensis* jouit d'une grande estime parmi les plantes médicinales indigènes des États-Unis, où on la rencontre dans toutes les régions et très répandue dans les terrains richement boisés, depuis le mois d'avril jusqu'au mois d'octobre.

Elle croît naturellement dans les forêts du Canada et de la Virginie; on la trouve aussi quelquefois aux Antilles et particulièrement à San-Yago de Cuba et à Saint-Domingue.

« *Caractères extérieurs.* — Cette belle plante, de la famille des Labiées, qui se rapproche des sauges par quelques rapports, possède des feuilles qui ressemblent beaucoup à celles de l'Hydrangea. Les tiges sont droites, tétragones, assez simples, hautes de deux à trois pieds. Ses feuilles sont opposées, presque en cœur, pointues, dentées en scie, glabres, ridées et portées sur des pétioles courts. Elles ont quatre à cinq pouces de largeur sur une longueur de plus de six pouces en y comprenant leur pétiole. Les fleurs sont jaunâtres, nombreuses et disposées

au sommet de chaque tige sur un panicule pyramidal à ramifications opposées (1).»

« Chaque fleur possède : 1° un calice monophyllé, campanulé, court, persistant, à cinq dents pointues et inégales ; 2° une corolle monopétale infundibuliforme, beaucoup plus longue que le calice, irrégulière, à lèvre supérieure presque nulle, le limbe à sa place étant divisé en quatre dents fort courtes, et à lèvre inférieure grande, frangée, partagée en beaucoup de découpures capillaires ; 3° deux étamines plus longues que la corolle, dont les filaments droits et sétacés portent des petites antennes vacillantes ; 4° un ovaire supérieur quadrifide, chargé d'une grosse glande et d'un style sétacé aussi long que les étamines, incliné, purpurin, à stigmat bifide.

« Le fruit consiste en une semence globuleuse située au fond du calice. Le nombre naturel des semences paraît devoir être quatre, comme les autres Labiées : mais il n'y en a qu'une qui vienne à perfection, les trois autres avortent. (Encycl.). »

EN RÉSUMÉ :

« *Caractères génériques.* — Corolle inégale, à lèvre inférieure multifide, capillaire, Une semence.

« *Caractères particuliers.* — Le fruit consiste en une semence globuleuse située au fond du calice. De quatre semences, une seule vient à perfection, les trois autres avortent.

« *Histoire naturelle.* — On la propage de graines semées en pleine terre, et garanties par de la litière contre

(1) Descourtilz.



FIG. 1. — *Collinsonia Canadensis*. L. — Aspect général, fleur vue de face (1) ; calice (2) ; graine (3) d'après DESCOURTILZ.

FIG. 2. — *Coupe transversale de la souche tuberculeuse.*

le : liber externe en voie d'exfoliation; *ag* : assise génératrice suberon phelladermique qui exfoliera la région libérienne précédente; *L* : liber secondaire; *b* : bois à éléments lignifiés et allongés orientés dans le sens radial, renfermant çà et là quelques éléments vasculaires arrondis; *n* : zone périphérique de la moelle; *M* : moelle avec région externe lignifiée à éléments allongés et zone interne à cellules polymates isodiamétriques.

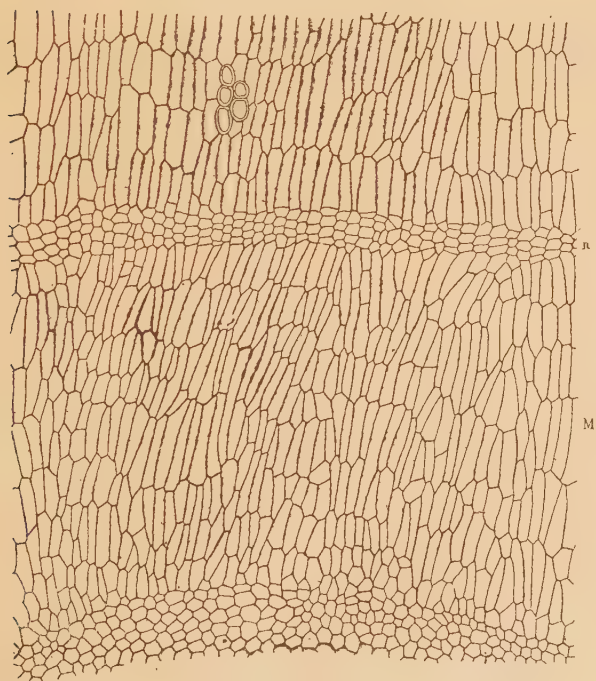
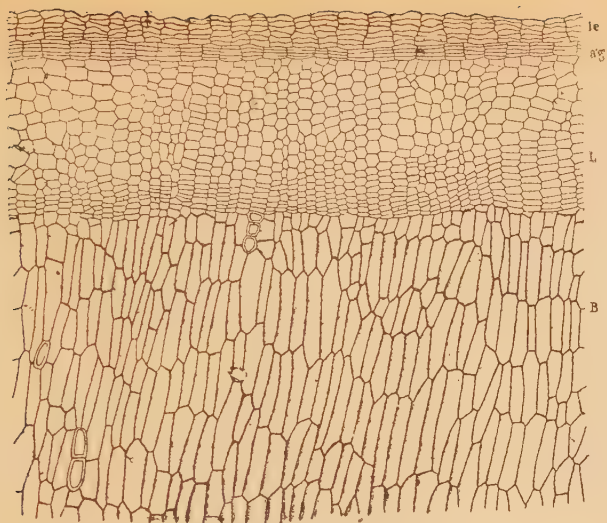


FIG. 2.

les grands froids, ou des boutures faites en été à l'ombre. On doit tenir en Europe cette plante pendant l'hiver dans une serre tempérée. »

Structure histologique. — Ce rhizome est à proprement parler une souche d'où partent de nombreuses et

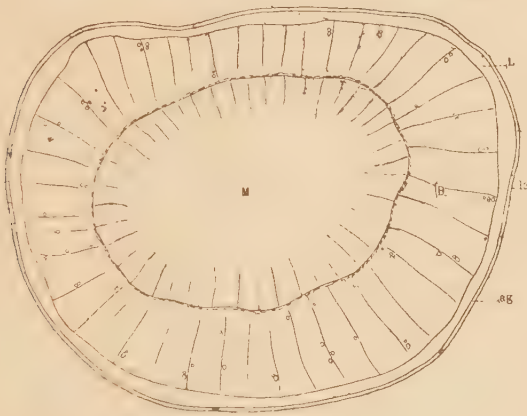


FIG. 3. — *Structure schématique du rhizome.* G = 4 diamètres
le : liber externe ; ag : assise génératrice ; L : liber normal ;
B : bois ; M : moelle.

très petites racines adventives : sa structure est donc celle d'une tige souterraine tuberculisée et ligneuse. Tout le tissu est en effet, sauf la région externe libérienne entièrement lignifiée : il comprend d'abord une zone corticale secondaire exfoliée par le fonctionnement d'un périoderme de plus en plus profond qui finit chez les gros tubercules par prendre naissance dans le liber secondaire, exfoliant ainsi une partie du liber normal formant une lame parenchymateuse peu épaisse.

Le bois forme un cylindre compact sclérenchymateux,

avec quelques rares vaisseaux difficiles à retrouver dans la masse des cellules lignifiées, allongées et orientées radialement qui le composent.

Ce cylindre volumineux est limité par une zone *n* qui correspond à la région médullaire : souvent cette zone est réduite à une épaisseur de cellules au dessous desquelles

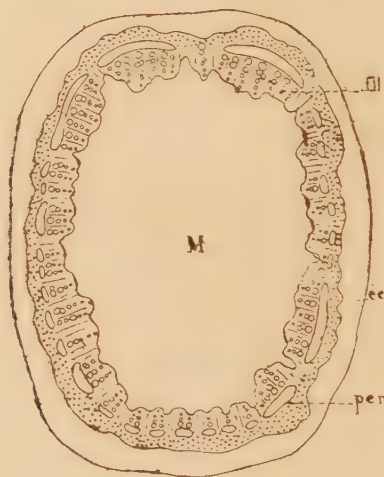


FIG. 4. — Schéma de la structure de la tige.

ec : écorce ; *per* : sclérenchyme péricyclique ; *fl* : faisceaux libéro-ligneux ; *M* : moelle.

commence une zone médullaire ressemblant à s'y méprendre à la région ligneuse. C'est seulement vers le centre que la moelle reprend l'allure normale de cellules polygonales à peu près isodiamétriques mais toujours lignifiées.

Tige (1). — La tige que nous avons également examinée

(1) C'est grâce à l'obligeance de M. le professeur Lecomte du Muséum que nous avons pu obtenir des échantillons de *Collinsonia* pour notre examen histologique.

comprend une série de faisceaux libéro-ligneux (fig. 4) disposés en anneau et reliés par du sclerenchyme ligneux, faisant corps avec la zone scléreuse péricyclique externe. Les ilots libériens sont inclus dans cette gaine sclérifiée ou lignifiée. La moelle est volumineuse.



FIG. 5 — Structure schématique de la nervure médiane de la feuille.
col : collenchyme ; f ; faisceau libéro-ligneux ; scl : sclerenchyme.

Nervure médiane. — La structure histologique de la nervure médiane rappelle celle de la tige (fig. 5). Le système fasciculaire est un arc formé de faisceaux disjoints, protégés par une gaine discontinue de sclerenchyme.

La nervure est très proéminente à la face intérieure. Rien à signaler de particulier dans l'anatomie de la feuille dont nous n'avons eu d'ailleurs que des échantillons mal conservés à notre disposition ; d'ailleurs cette partie du végétal n'est plus utilisée actuellement.

ETUDE CHIMIQUE

Le rhizome de *Collinsonia* utilisé pour nos recherches nous est arrivée d'Amérique sous deux états, d'abord à l'état sec, puis dans un essai ultérieur à l'état frais. L'extraction des divers principes chimiques a été identique dans les deux cas et la plante ne paraît pas subir des modifications importantes par suite de la dessiccation.

Ce rhizome est excessivement dur, il se laisse diviser avec beaucoup de peine, il a été repris par l'alcool à 85° bouillant et complètement épuisé, le liquide alcoolique filtré a été distillé dans le vide et évaporé à consistance de sirop. Ce liquide est franchement acide au tournesol; par refroidissement, cette masse sirupeuse se transforme en une masse gélatineuse remplie de cristaux mous. Cette masse est extraite à l'acétone, qui donne un précipité inactif au point de vue physiologique et une liqueur active que l'on évapore dans le vide, puis que l'on reprend à nouveau par l'alcool à 98°, de façon à éliminer à nouveau les corps inactifs et insolubles. La solution alcoolique filtrée ainsi obtenue est distillée dans le vide de façon à chasser tout l'alcool; le résidu est repris par de l'eau légèrement alcalinisée par du bicarbonate de soude, on filtre et on précipite la liqueur rouge ainsi obtenue par du tan-

nin. Ce tannate blanc est très peu soluble. Il est essoré rapidement puis décomposé par l'hydrate de zinc en présence de l'alcool. Cette solution alcoolique est évaporée dans le vide et laisse comme résidu des paillettes jaune brunâtre, déliquescentes, assez solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool, présentant les caractères généraux des glucosides.

A côté de ce glucoside il existe dans la plante une assez forte quantité de matières résineuses solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau, plus solubles dans les solutions alcalines, précipitables au contraire de ces solutions par l'addition d'un acide minéral ou organique. Enfin le rhizome renferme une assez forte proportion de tannin et des acides organiques.

L'étude chimique du glucoside contenu dans le *Collinsonia* est à peine ébauchée en raison de la difficulté avec laquelle on est susceptible de se procurer ici en France des rhizomes de *Collinsonia*. La petite quantité que nous avons extraite nous a surtout servi pour l'expérimentation physiologique, d'autant qu'il nous a été impossible d'obtenir un corps nettement cristallisé.

L'étude chimique de ce corps ainsi que celle de la résine sera reprise ultérieurement par le docteur Chevalier.

Il nous a été impossible de retrouver l'alcaloïde signalé par Lohmann.

L'extraction du glucoside a été faite au laboratoire de recherches de la maison SALLES et C^{ie} dont les chefs se sont aimablement mis à notre disposition pour la pulvérisation et le traitement de la drogue. Nous les en remercions vivement.

ACTION PHYSIOLOGIQUE

Nous avons expérimenté le rhizome de *Collinsonia* sur différents animaux en utilisant soit l'extrait alcoolique total repris par l'eau et représentant la totalité des principes actifs contenus dans la plante soit, le glucoside que nous en avons extrait (1).

Action générale. Toxicité.

I. Extrait.

L'extrait alcoolique de *Collinsonia* préparé comme nous l'avons indiqué plus haut a été utilisé en solution aqueuse renfermant 6 centigrammes de substance sèche par centimètre cube.

Cet extrait injecté chez des grenouilles dans la patte postérieure de cet animal ou dans les sacs lymphatiques dorsaux à la dose de 1 à 2 centimètres cubes, détermine d'abord chez lui une période d'excitabilité avec mouvements de sauts, puis au bout de quelque temps, on voit se produire des phénomènes convulsifs intermittents, irréguliers et dans l'intervalle un abattement plus ou moins

(1) Les tracés que nous publions ont été pris par le Dr Chevalier et appartiennent aux archives du Laboratoire de Pharmacologie.

profond avec résolution musculaire. Au bout de 70 à 80 minutes, on assiste à la disparition de la sensibilité mais l'animal continue à vivre encore pendant plusieurs heures et la disparition des réflexes précède encore l'arrêt du cœur.

Chez les cobayes, l'injection sous-cutanée d'une petite quantité d'extrait détermine une douleur vive que l'animal traduit par des cris et des mouvements désordonnés. Il ne se produit cependant à la suite de ces injections ni abcès de nécrose, ni ulcérations, mais si les animaux sont sacrifiés un ou deux jours après l'injection, on constate cependant une vive inflammation du tissu avec production d'un léger œdème. Ces phénomènes disparaissent progressivement.

L'injection intra-péritonéale paraît être beaucoup mieux supportée et c'est cette voie que nous avons utilisée pour rechercher la toxicité du produit.

À la suite de l'injection, les animaux accusent la douleur par des cris et mouvements de grattage, puis au bout de quelques minutes ils se couchent sur le ventre qui, lorsque les doses injectées sont un peu considérables, augmente de volume et devient douloureux. Un peu plus tard ils présentent de l'hyperexcitabilité réflexe et bientôt se montrent de petits mouvements convulsifs à prédominance clonique. Avec les fortes doses, ces convulsions deviennent plus violentes et se répètent à intervalles de quelques minutes. Puis bientôt, dans tous les cas, on voit s'établir de la parésie, puis de la paralysie du train postérieur, la sensibilité diminue progressivement, puis les membres antérieurs eux-mêmes se paralysent.

A ce moment, la respiration qui avait été accélérée pendant toute cette période devient irrégulière et spasmodique. Puis, on voit se produire de grandes respirations entrecoupées avec projection de la tête en avant et en haut, mais sans opisthotonos vrai. Finalement, les inspirations deviennent de plus en plus rares et l'animal meurt sans faire un mouvement, complètement flasque.

Dès le commencement de l'intoxication on voit se produire dans un certain nombre de cas de la salivation : à la période des convulsions, on note des émissions fréquentes d'urine ; à la fin on constate de la diarrhée.

Comme on pourra le voir par le tableau suivant, la mort se produit plus ou moins tardivement suivant les doses employées et on peut évaluer la toxicité de l'extrait à 60 centigrammes environ par kilogramme d'animal, lorsque l'injection a été faite par voie intrapéritonéale.

TABLEAU DE LA TOXICITÉ DE L'EXTRAIT DE COLLINSONIA
Cobayes. Injection intrapéritonéale

Poids	Centimètres cubes	Quantité d'extrait sec	Par kilogr.	Observations
gr		gr	gr	
360	10	0,60	1,80	Mort en 20 minutes.
400	10	0,60	1,50	Mort en 1 heure.
410	7	0,42	1 »	Mort en 8 heures.
640	10	0,60	0,90	Mort en 3 h. 10.
550	7	0,42	0,78	Mort en 5 h. 30.
450	6	0,36	0,74	Mort en 2 h. 35.
650	7	0,42	0,76	Mort en 9 heures.
720	8	0,48	0,60	Mort en 18 heures.
600	6	0,36	0,60	Survie.
500	4	0,24	0,48	Survie.
610	4	0,20	0,40	Survie.

A l'autopsie des animaux ayant succombé à l'intoxication, on constate toujours une inflammation plus ou moins intense de l'abdomen, les parois sont plus colorées qu'à l'état normal et les vaisseaux sont apparents à la surface.

On constate toujours une certaine quantité de liquide non résorbé dans la cavité péritonéale, mais les intestins ne sont pas congestionnés d'une façon extraordinaire, il y a seulement de la vaso-dilatation nette des vaisseaux. Même dans les intoxications aiguës rapides, on ne constate pas de suffusions ou d'hémorrhagies intestinales, mais seulement une légère coloration de la muqueuse et dans l'intérieur une notable quantité de matières liquides.

L'estomac présente ainsi de l'hypersécrétion et les matières qu'il renferme sont également plus liquides qu'à l'état normal.

Le foie est fortement congestionné ainsi que les reins. La partie corticale de ces derniers est plus hyperhémiee que la zone interne.

Le cœur est arrêté en systole ; le myocarde est dur et contracturé.

Les poumons présentent de la congestion généralisée et les lésions habituelles de l'asphyxie.

Le cerveau et la moelle sont peu congestionnés : il existe de l'hyperhémie des méninges, surtout à la base du crâne.

Lorsqu'on administre l'extrait alcoolique de *Collinsonia* par la voie gastrique, au moyen d'une sonde, à des lapins, les phénomènes sont plus accentués et se traduisent simplement par du mâchonnement, quelquefois avec salivation, mais surtout par de la diarrhée et de l'abattement.

En injection intra-veineuse, chez le chien, la toxicité de

l'extrait augmente dans des proportions considérables et on obtient la mort des animaux en moins de 12 heures avec une dose de 2 centigrammes par kilogramme, même en employant des solutions diluées. Il faut, dans ce cas, tenir surtout compte, comme nous le verrons dans la suite, de l'action locale exercée par la substance sur le myocarde et sur les globules rouges. Cependant dans ce cas la mort se produit également par paralysie généralisée d'origine centrale.

II. *Glucoside.*

Lorsqu'on opère avec le glucoside extrait du *Collinsonia* les phénomènes objectifs observés sont très analogues à ceux que nous venons de décrire, mais l'action irritante paraît être moindre ; l'hypersécrétion glandulaire est moins abondante ; par contre les modifications respiratoires et circulatoires sont plus marquées.

En employant une solution au millième du glucoside dans du sérum alcalin, on voit que la toxicité peut être évaluée à 10 ou 11 milligrammes par kilogramme d'animal comme le montre le tableau suivant :

TABLEAU DE TOXICITÉ DU GLUCOSIDE DU COLLINSONIA

Cobayes. Injection intra-péritonéale. Solution à 1 milligr. par centimètre cube.

Poids	Injections	Poids par kilogr.	Observations
gr.	gr.	gr.	
520	0,007	0,014	Mort en 3 heures.
480	0,006	0,013	Mort en 5 heures.
410	0,005	0,012	Mort en 9 heures.
630	0,007	0,011	Mort dans la nuit.
720	0,007	0,010	Survie.
480	0,005	0,009	Survie.
615	0,0055	0,009	Mort le deuxième jour.
580	0,005	0,008	Survie.
320	0,003	0,008	Mort tardive le troisième jour.
630	0,004	0,007	Survie.

Action sur l'appareil circulatoire.

Les nombreuses expériences que nous avons faites pour élucider l'action des principes actifs du Collinsonia sur l'appareil circulatoire ont porté sur les animaux à sang froid et sur les animaux à sang chaud.

Chez la grenouille, à la suite de l'injection d'extrait alcoolique de Collinsonia en solution dans l'eau on obtenait déjà des modifications circulatoires à la suite de l'injection de 5 centigrammes de produit sec, mais ces modifications étaient peu intéressantes et se caractérisaient surtout par de la rétraction ventriculaire, de la diminution de l'énergie

des contractions cardiaques, de l'affaiblissement progressif, puis finalement on voyait se produire l'arrêt du cœur en systole.

L'extrait total paraît donc agir surtout comme un dépresseur de l'activité myocardique et comme un irritant.

Le glucoside au contraire nous a fourni des résultats beaucoup plus intéressants et à la suite de l'injection sous-cutanée d'une dose de 3 milligrammes de glucoside en solution dans 1 centimètre cube et demi de sérum sanguin, nous avons vu se manifester un certain nombre de phénomènes intéressants ayant abouti à la mort tardive de l'animal, le cœur ayant passé par une série de phases successives pendant lesquelles il a présenté des alternatives d'exagération et de diminution d'énergie, de ralentissement et d'accélération, de régularisation et d'irrégularités.

L'expérience suivante et le tracé ci-joint rendront bien compte de ces phénomènes.

EXPÉRIENCE I.

Grenouille verte, 45 grammes. Injection sous la peau de la cuisse d'une dose de 1 centimètre cube et demi d'une solution contenant 3 milligrammes du glucoside retiré du *Collinsonia*.

Normal 48 pulsations régulières. Pendant les premières minutes qui suivent l'injection, l'animal s'agite et l'injection semble être douloureuse. Le tracé cardiaque ne se modifie cependant pas et ce n'est que vingt à vingt-cinq

minutes après l'injection que l'on voit se produire une diminution de l'énergie des contractions cardiaques, leur nombre et le rythme n'étant pas modifié.

Un peu plus tard, 38 minutes après l'injection, on voit se produire quelques phénomènes convulsifs et on voit apparaître des irrégularités cardiaques qui se traduisent surtout par une contraction passagère du ventricule se traduisant par l'absence presque totale de la pulsation (ligne 3) puis cette contracture myocardique devient permanente (ligne 4) et l'on constate que la diastole ventriculaire ne se produit plus que d'une façon tout à fait incomplète. Le ventricule ne se remplit plus et n'est plus distendu par l'ondée sanguine envoyée par les oreillettes, qui, à cette période, se contractent encore normalement. Brusquement à la suite de cette période, on voit se produire un ralentissement considérable des contractions cardiaques, le ventricule qui tout à l'heure demeurait contracturé et ne se laissait plus distendre par l'ondée sanguine se dilate, au contraire, complètement et l'on voit s'inscrire (ligne 5) un tracé présentant l'amplitude extraordinaire, la systole et la diastole se faisant brusquement et avec beaucoup plus d'énergie qu'à l'état normal.

Cette période de régularisation est passagère, puis on voit à nouveau (ligne 5 et ligne 6) se produire de la contracture partielle du myocarde, mais en même temps on assiste à une accélération des battements et à la production d'irrégularités tout à fait spéciales.

Le ventricule se gonfle progressivement et donne naissance à des systoles irrégulières, très variables comme amplitude. Le ventricule, en effet, ne se vide complè-

tement qu'au bout d'un certain nombre de systoles. Dans la plupart d'entre elles le ventricule se plisse, se contracture en plusieurs temps et ces contractions partielles se rapprochent beaucoup de la contraction péristaltique de l'intestin, puis, au bout d'un certain temps, ces phénomènes de contraction cessent et de nouveau on assiste à la production de grandes systoles régulières ralenties comme précédemment. Un peu plus tard on voit encore se reproduire ces phénomènes de contracture ventriculaire partielle, avec accélération des battements cardiaques et irrégularités. Cette période se prolonge jusqu'au moment où le système nerveux de l'animal étant complètement paralysé on peut constater un ralentissement plus ou moins considérable ; les systoles sont encore brusques mais irrégulières et intermittentes ; la diastole se fait mal et finalement l'arrêt du cœur se produit brusquement en systole.

L'action locale sur le cœur de V gouttes de cette solution de glucoside n'a provoqué qu'un ralentissement des battements cardiaques avec diminution de leur énergie et contraction partielle du ventricule qui ne se dilate plus.

Cette action du glucoside sur le cœur de la grenouille est assez difficile à expliquer : à faible dose et en solution très diluée le glucoside détermine bien un ralentissement des battements cardiaques avec augmentation de l'énergie systolique et diastolique, mais ces phénomènes sont très passagers, et si on arrive à des doses un peu plus considérables on voit alors se produire ces phénomènes si particuliers qui se rapprochent beaucoup de ceux que l'on constate à la suite de l'emploi des poisons cardiaques irritants. Ces phénomènes d'ataxie cardiaque et d'accélé-

Collinsonia glucoside

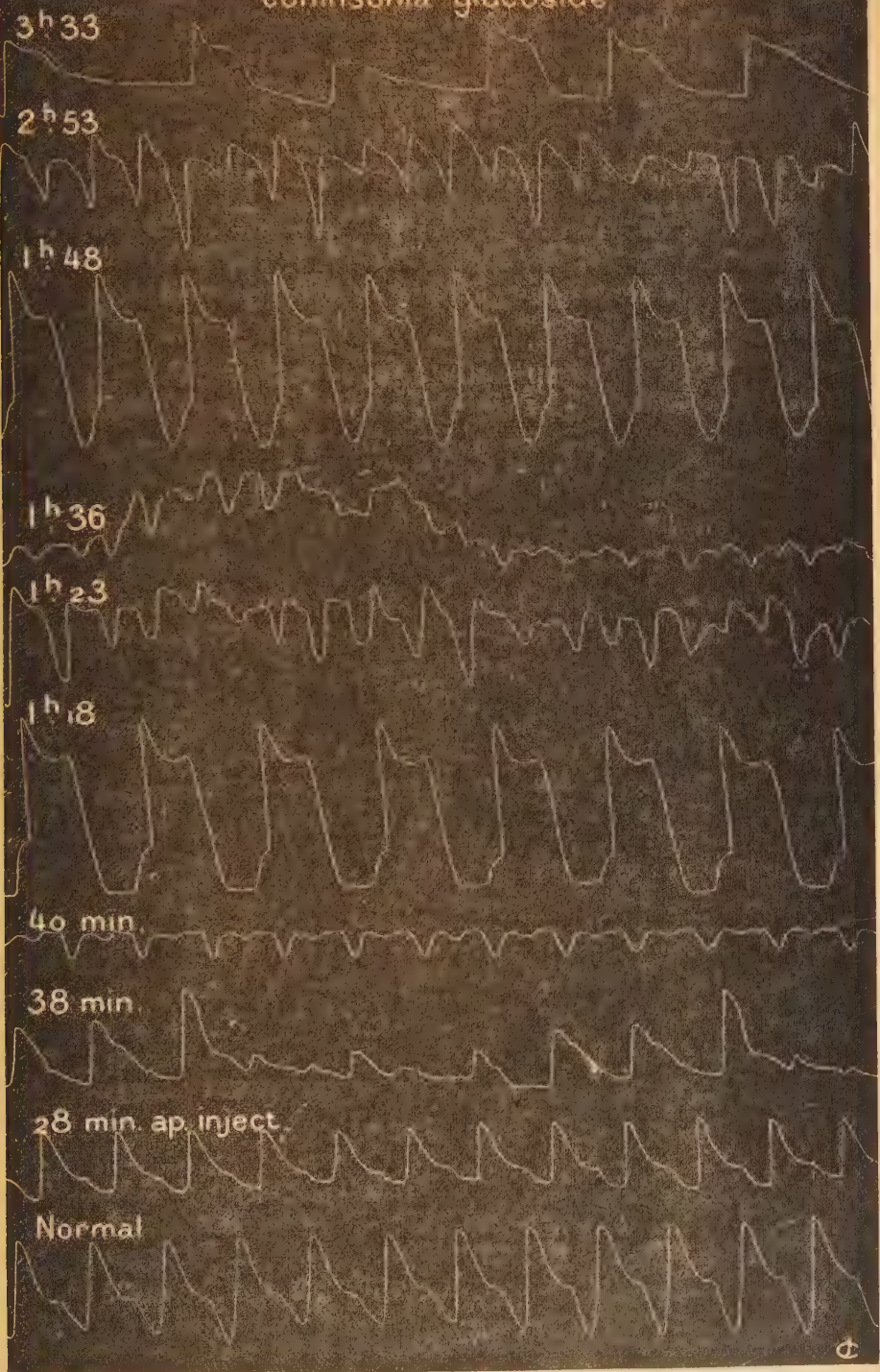


FIG. 6.

Action du glucoside du *Collinsonia* sur le cœur de la grenouille.
(Expérience I).

ration succèdent à ces périodes de ralentissement si remarquables que nous avons constaté se rapprochent d'une part des phénomènes que l'on peut observer lors de l'expérimentation avec de l'aconitine chez ces animaux et aussi avec ce qui se passe lorsqu'on expérimente avec les saponines.

Chez les animaux à sang chaud, nous avons étudié successivement l'action de l'extrait alcoolique total, puis du glucoside, enfin de la résine afin de dissocier l'action de ces différentes substances.

L'extrait alcoolique a été dissout dans du sérum alcalin et injecté par voie intra-veineuse sous pression faible et constante au moyen de l'appareil de Roger modifié.

A la suite de l'injection, on observe tout d'abord une accélération des battements cardiaques qui diminuent d'énergie, en même temps que se produit une baisse lente et régulière de la pression sanguine ; puis, lorsque la pression est arrivée à son minimum les battements cardiaques se ralentissent et prennent une amplitude plus considérable qu'à l'état normal. La pression se relève progressivement et au bout de quelque temps, si la dose n'a pas été trop considérable elle devient même supérieure à la normale, le ralentissement subsistant ainsi que l'exagération de l'énergie.

Cette période peut être comparée à celle de l'action thérapeutique de la digitale où, également, on observe du ralentissement, de l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques et de l'élévation de la tension sanguine.

Sous l'influence d'une nouvelle injection ou à la suite de l'injection d'une dose forte, on voit, à la suite de cette

période d'hypertension, de ralentissement et d'augmentation d'énergie cardiaque se produire de l'accélération des battements avec diminution de l'énergie myocardique, la tension reste cependant longtemps élevée, et ce n'est qu'à la fin de l'intoxication que l'on voit se produire une diminution de plus en plus considérable de l'énergie accompagnant une baisse de la pression sanguine qui doit être non seulement mise sur le compte de la dépression myocardique, mais qui doit être également attribuée à la vasodilatation périphérique qui se produit à cette période par suite de la paralysie du sympathique. .

La mort du cœur arrive brutalement et sans être précédée par une période d'irrégularités et d'arythmie. Cet organe s'arrête en systole; le myocarde est dur, contracturé, inexcitable mécaniquement ou électriquement.

L'expérience ci-jointe et les tracés que nous publions montreront nettement l'évolution de ces phénomènes.

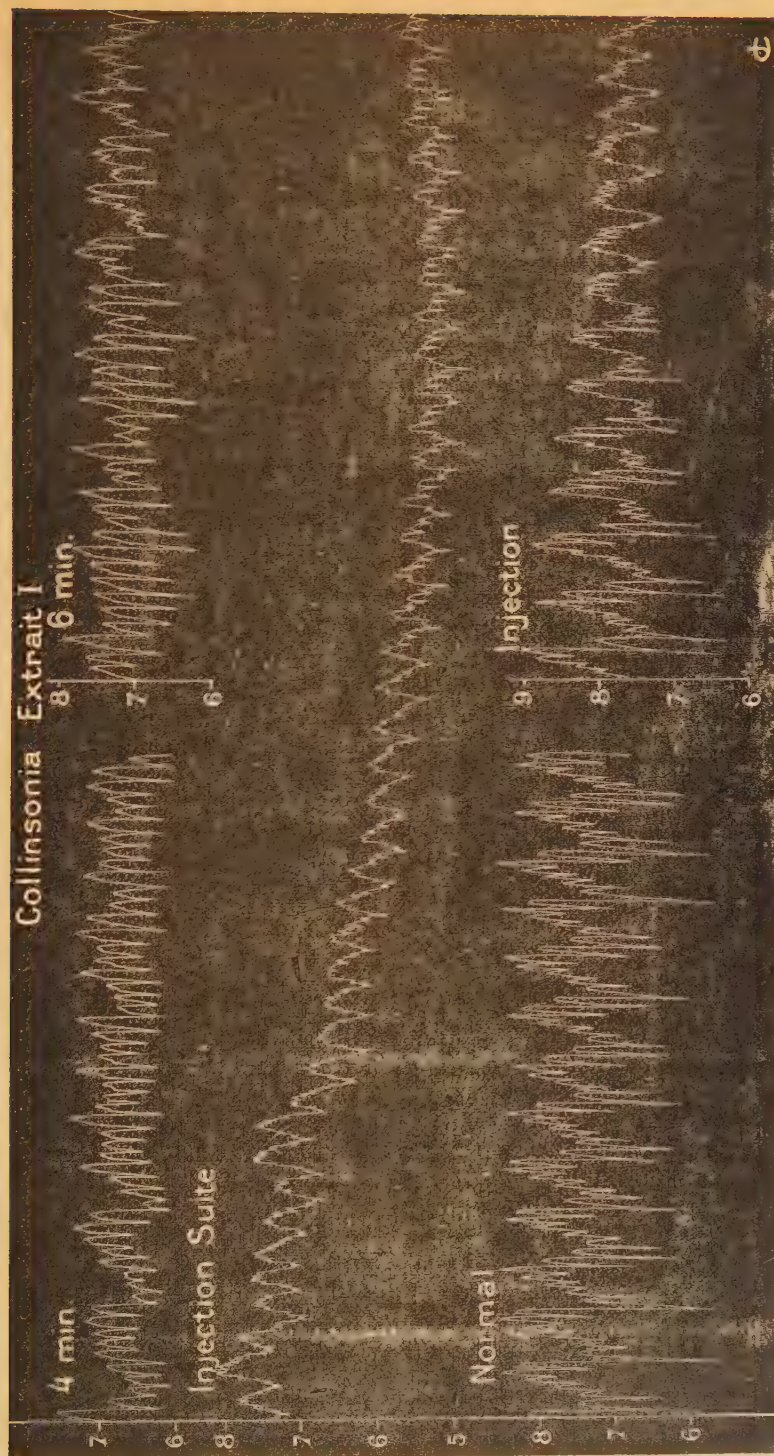


FIG. 7.

Action de l'Extrait de Collinsonia sur la circulation.
(Expérience II).



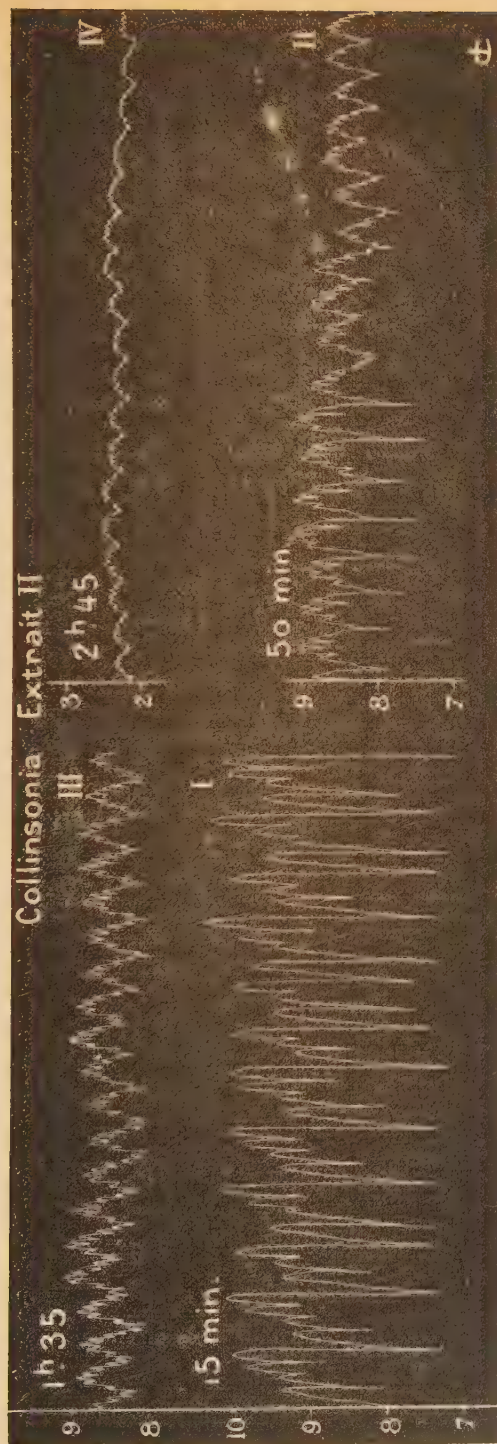


FIG. 8.
Action de l'Extrait de Collinsonia sur la circulation (suite).
(Expérience II).

EXPÉRIENCE II.

Chien 22 kilog. 500, chloralosé. Pression sanguine prise dans la fémorale. Injection dans la saphène de 55 centigrammes d'extrait alcoolique en solution dans du sérum alcalin. Vitesse du cylindre : 13 centimètres à la minute.

Temps	Pulsations par minute	Pression mm. Hg.	Observations
Av. l'inj.	120	120-170	Injection de 50 cmc. = 0 gr. 550 d'extrait sec alcoolique. D'abord accélération avec chute de pression, diminution d'énergie puis en même temps que se produit la chute de pression, ralentissement, puis, progressivement réascension, augmentation d'énergie du pouls toujours lent.
2 h. 15	264	120-180	
»	»	96	
2 h. 21	78	120-150	
2 h. 23	83	120-130	L'énergie cardiaque s'accroît.
2 h. 30	66	136-204	Grandes oscillations de pression, ralentissement, augmentation d'énergie, dyspnée.
2 h. 54	94	140-210	Diminution d'énergie.
3 h. 05	202	150-180	Accélération, diminution d'énergie, tremblements convulsifs, toniques, dyspnée.
3 h. 15	198	94-120	Tendances au pouls bigiminé, reprise de l'amplitude.
3 h. 35	196	100-135	Diminution d'énergie.
3 h. 50	198	164-180	
4 h. 30	232	130-158	
5 h.	192	40-50	
			Energie très faible. Baisse de pression continue jusqu'à 70 millim. Accélération de plus en plus marquée puis arrêt brusque du cœur.

Arrêt en systole inexcitable.
Section du pneumo-gastrique à 3 h. 15 et excitation du bout central et périphérique ne donnent aucun résultat.

Le glucoside est également assez soluble dans le sérum alcalin, mais pour faciliter cette dissolution il faut le dissoudre au préalable dans une petite quantité d'alcool, dans lequel il est très soluble.

En raison de l'action fortement irritante du produit, il faut opérer avec des solutions très diluées, des solutions un peu concentrées provoquant une mort rapide par arrêt du cœur. Nous nous sommes arrêté à l'emploi d'une solution titrée à 25 milligrammes p. 100.

A la suite de l'injection d'une dose faible, on voit se produire une chute rapide de la pression sanguine avec diminution d'énergie et accélération cardiaque, puis une réascension lente avec augmentation d'énergie des battements et ralentissement, puis, peu à peu, les phénomènes se calment et il ne persiste qu'une légère action tonique.

Si les doses sont plus considérables, on voit se produire d'emblée une chute brutale avec ralentissement des contractions cardiaques et augmentation de leur énergie. Il y a en même temps arrêt passager de la respiration. Puis, peu à peu, on voit les battements cardiaques devenir plus fréquents et diminuer d'énergie, mais la pression ne remonte que lentement et n'atteint plus sa hauteur primitive. Un peu plus tard, lorsque la dose a été toxique, on voit apparaître une nouvelle baisse de pression, les battements cardiaques s'accroissent et deviennent de plus en plus faibles, et finalement l'arrêt du cœur se produit brusquement en systole comme avec l'extrait alcoolique.

L'expérience suivante et le tracé ci-joint montrent nettement l'évolution de ces divers phénomènes.

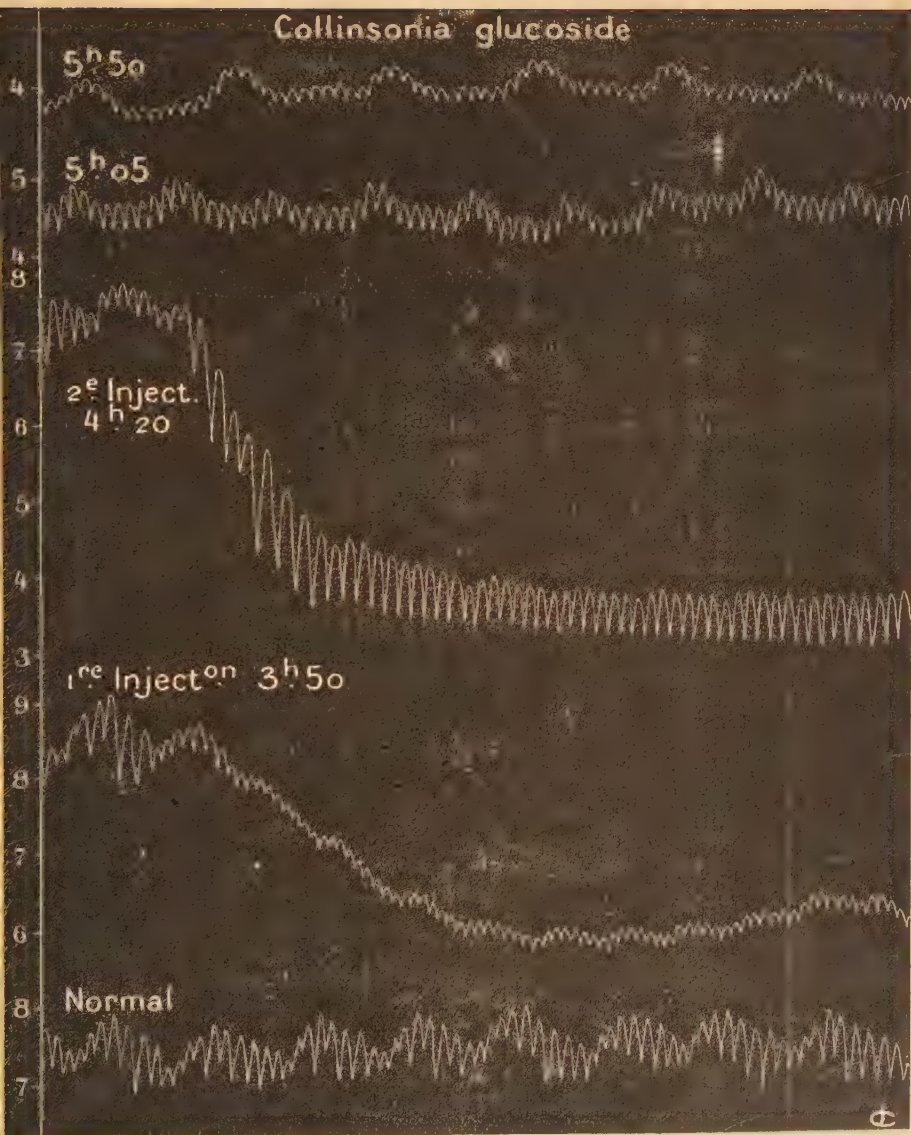


FIG. 9.
Action du glucoside du Collinsonia sur la circulation.
(Expérience III).

EXPÉRIENCE III.

Chien 5 kilog. 500, chloralosé. Pression sanguine dans la fémorale. Injection intra-veineuse dans le saphène. Vitesse du cylindre : 20 centimètres à la minute.

Heures	Pulsations par min.	Pression mm. Hg.	Amplitude des pulsations	Observations
Normal	122	140-156	mm. 6	Injection de 0gr. 005 du glucoside en solution neutralisée, chute brusque de pression, diminution d'énergie puis réascension lente et retour à la normale.
3 h. 50	172	Min. 94	1,5	
3 h. 51	144	156-168	3	Presque normal, légère action tonique.
4 h.	132	154-170	6	
4 h. 15	136	134-156	8	
4 h. 20	120	Min. 56	10	Deuxième injection de 0 gr. 020 dans 80 cmc. de sérum alcalin, chute brusque de la pression sanguine, augmentation de l'énergie cardiaque avec grand ralentissement suspension de la respiration, puis au bout de 30 secondes réapparition de la respiration, diminution d'énergie, reprise des contractions comme rythme et réascension lente de la pression.
4 h. 30	144	116-128	4	Mort dans la nuit. Autopsie. Poumons fortement congestionnés. Cœur en systole. Organes abominablement congestionnés. Foie, rein congestionnés. Urine dans la vessie rouge acajou foncé.
4 h. 45	156	128-142	2,5	
4 h. 55	140	118-154	4,5	
5 h.	148	118-130	1,5	
5 h. 05	140	104-122	4	
5 h. 30	134	96-108	1,5	
5 h. 50	130	92-102	1	

La résine de *Collinsonia* précipitée en liqueur acide et redissoute en milieu alcalin a également été étudiée. Elle possède des propriétés toxiques beaucoup moins considérables que le glucoside, et même en l'administrant en injection intra-veineuse, il faut employer des doses assez considérables pour obtenir la mort de l'animal, si l'on fractionne ces doses. Elle possède, en effet, une action irritante encore assez énergique qui se manifeste au moment de l'injection par une chute de la pression sanguine avec accélération passagère, puis ralentissement et diminution d'énergie des battements cardiaques.

Puis, on observe une période pendant laquelle on voit survenir, une réascension de la pression sanguine, avec accélération des battements cardiaques dont le nombre devient presque normal, puis diminue légèrement en même temps que leur énergie s'accroît. Un peu plus tard, la pression est redevenue normale, mais le nombre des battements cardiaques s'est accru en même temps qu'ils ont diminué d'énergie. La respiration à cette période est courte et accélérée. Enfin la pression s'abaisse de nouveau, et en même temps l'accélération cardiaque diminue, et les animaux restent ainsi pendant quelques heures pour revenir au bout de ce temps à l'état normal. Pendant la durée de l'intoxication, on constate des émissions fréquentes d'urines et l'évacuation de selles diarrhéiques.

L'expérience suivante permet de se rendre compte de l'évolution de ces divers phénomènes.

EXPÉRIENCE IV.

Chien 13 kilogr. Chloralose. Pression sanguine prise dans la fémorale. Injection intra-veineuse dans la saphène de 5 centigrammes de résine en solution dans du sérum alcalin. Vitesse du cylindre 22 centimètres à la minute.

Temps	Pulsations par minute	Pression mm. Hg.	Observations
Av. l'inj.	128	130-178	25 centigr. résine dans 100 cmc. sérum alcalin, accélération passagère puis ralentissement avec chute de pression, diminution d'énergie, grandes respirations, spasmodiques. †
Inj. 2.18.	96	56-70	
2 h. 30	132	106-116	Augmentation de l'énergie.
2 h. 35	132	108-120	
2 h. 45	120	114-136	
3 h.	128	130-160	Diminution d'énergie, dyspnée. Respiration, 32.
3 h. 15	160	136-172	
3 h. 45	168	116-154	Respiration, 40.
4 h. 50	152	86-104	Respiration, 42.
5 h. 20	132	80-100	L'animal se rétablit. Augmentation de pression sanguine. Accélération.

Dans les diverses expériences que nous avons faites soit avec l'extrait, soit avec le glucoside isolé du *Collinsonia* nous avons pu constater nettement une action hémolytique exercée sur le sang.

In vitro nous avons donc cherché le pouvoir hémolytique du glucoside et nous avons pu constater qu'en solution à 1/20.000, il dissolvait encore les hématies et que le sérum

était après coagulation et centrifugation nettement coloré en rose.

A ce point de vue ce glucoside se conduit donc comme les autres saponines déjà connues, mais il possède un pouvoir hémolytique faible, bien inférieur à celui de la saponine de la digitale, la digitonine dont le pouvoir hémolyasant, d'après Kobert, est de 1/100.000.

Elle se rapproche à ce point de vue des saponines de l'*Agrostemna* et du *Sapindus* qui possèdent également les mêmes propriétés irritantes et la même action sur l'appareil circulatoire.

La résiné administrée aux animaux est difficilement séparée par précipitation du glucoside et la petite quantité que nous en avons purifiée a été utilisée pour étudier son action sur l'appareil circulatoire.

Action sur la respiration.

Comme on peut s'en rendre compte d'après les expériences et tracés que nous avons analysés en détail pour l'étude de l'action de ces divers produits sur l'appareil circulatoire, la respiration est peu influencée et les modifications sont parallèles à celles observées sur la circulation. On peut cependant faire ressortir qu'à doses toxiques l'accélération respiratoire est de règle et que cette accélération persiste et progresse jusqu'à la mort qui se produit avec tous les phénomènes de l'asphyxie, par suite de l'action paralysante bulbaire exercée par ces diverses substances.

Action sur le système nerveux.

Les expériences classiques que l'on peut faire sur la grenouille jointes aux expériences sur les animaux à sang chaud, nous permettent d'affirmer que l'extrait de *Collinsonia* ou le glucoside n'agissent que d'une façon tout à fait insignifiante sur le système nerveux périphérique et que son action se fait sentir surtout sur le système nerveux central.

En bloc, cette action sur le système nerveux central se traduit par une période d'exagération de l'excitabilité du cerveau, du cervelet et de la moelle aboutissant à la production de phénomènes convulsifs, puis à cette phase d'excitation succède une période de dépression nerveuse intense à laquelle fait bientôt suite de la paralysie déterminant la mort de l'animal.

La période d'hyperexcitabilité est de courte durée et ne se montre nettement qu'avec l'emploi de doses toxiques. La paralysie qui lui fait suite est d'abord médullaire elle atteint d'abord la partie terminale puis détermine une paralysie motrice et sensitive progressivement ascendante.

Cette paralysie médullaire se complique au bout d'un certain temps de paralysie bulbaire qui détermine rapidement la mort de l'animal par suite de la paralysie des mouvements respiratoires. Jusqu'à la fin de l'intoxication, on constate chez les animaux à sang chaud la persistance de la conscience et des réflexes encéphaliques ce qui indique la non-paralysie des hémisphères cérébraux.

Les diverses expériences classiques que Claude Bernard a instituées pour rechercher l'action pharmacodynamique de la strychnine sur le système nerveux de la grenouille répétées avec les produits retirés du rhizome de *Collinsonia* nous ont donné des résultats tout à fait analogues qui nous permettent de conclure que cette substance n'exerce aucune action sur les nerfs périphériques et les muscles de la vie de relation.

L'action irritante qu'ils exercent localement influence cependant les extrémités nerveuses sensibles et les régions où l'on a pratiqué les injections deviennent insensibles au bout d'un certain temps, mais cette insensibilité a été précédée d'une période de douleur intense.

Lorsque nous avons étudié l'action du glucoside sur l'appareil circulatoire nous avons constaté qu'au moment où l'intoxication était dans sa période d'état, lorsque l'accélération des battements cardiaques se manifestait, la section des pneumogastriques ne modifient pas sensiblement cette accélération et l'excitation du bout central et du bout périphérique donnait des résultats négatifs. Il semble donc que comme avec la digitaline ou la saponine de la scille il se produise d'abord une excitation puis une paralysie des appareils modérateurs du cœur et que ces phénomènes soient provoqués à la fois par action sur l'origine et les terminaisons du pneumogastrique. Il faut également admettre une paralysie du sympathique et surtout du splanchnique pour expliquer la chute de la pression sanguine et les phénomènes de vaso-dilatation qui se produisent à la période terminale de l'intoxication, et il est logique d'admettre que cette paralysie doit être précédée d'une période

d'hyperexcitabilité, mais nous n'avons pas pu le démontrer. Du reste, nous n'avons pas eu la prétention d'épuiser la question et notre but est de fournir seulement quelques données d'ensemble permettant de se rendre compte de l'action thérapeutique de ce médicament si usité dans l'Amérique du Nord. Un certain nombre d'expériences que le docteur Chevalier se propose de faire élucideront ultérieurement le mode d'action exact du glucoside sur le système nerveux central périphérique et sur le myocarde et permettront d'interpréter d'une façon plus serrée le mécanisme de son action circulatoire.

Action sur l'appareil digestif et sur les sécrétions.

Comme nous l'avons vu plus haut, l'action locale des divers produits retirés du *Collinsonia* se traduit par des phénomènes d'irritation plus ou moins marqués. Il n'est donc pas étonnant de voir qu'à la suite de l'injection d'extrait on puisse constater une excitation assez intense des diverses glandes gastro-intestinales et une exagération du péristaltisme des divers organes.

Toutes les fois que les doses sont suffisantes on constate de la salivation chez les cobayes, des nausées, des vomissements chez les chiens, chez tous les animaux de la diarrhée.

Les autopsies que nous avons pratiquées nous ont montré que cet extrait exerçait une action cathartique sur la totalité de l'intestin mais qu'elle ne se transformait cependant pas en une action drastique vraie. Il n'y a pas, en

effet, de suffusions sanguines, d'hémorrhagies intestinales même ponctiformes, d'ulcérations à la suite de l'emploi de doses toxiques administrées par voie gastrique.

Ces faits d'observation concordent avec les propriétés thérapeutiques attribuées à cette plante, qui est utilisée comme excitant du péristaltisme stomacal et intestinal dans les cas d'atonie gastrique et même comme purgatif.

La sécrétion urinaire est d'ordinaire augmentée à la suite de l'emploi de l'extrait de Collinsonia, mais cette exagération de la sécrétion est cependant fort variable suivant les individus en expérience. A la suite de l'emploi de fortes doses, on peut constater l'évacuation d'une urine assez fortement colorée en brun, mais dans aucun cas nous n'avons pu constater la présence d'albumine, même à la suite d'un emploi prolongé. Dans un cas, nous avons pu constater, par addition d'acide dans l'urine la formation d'un léger nuage blanchâtre, mais il était produit par l'élimination de la résine par cette voie et le précipité centrifugé était soluble dans l'alcool.

Action sur la nutrition. — Nous avons essayé de nous rendre compte de l'action de l'extrait de Collinsonia sur la nutrition et nous avons administré à des chiens soumis à un régime constant des pilules d'extrait de Collinsonia et de poudre de réglisse. Chaque pilule contenait 0 gr. 14 d'extrait. Comme on peut le constater par les chiffres ci-dessous, les résultats ne sont pas concluants :

Ration alimentaire	{	Viande..	150 gr.
pour les trois chiens en expérience		Pain sec.	300 gr.
		Eau.....	1.500 gr.

Premier chien, pesant 10 kilog 500. — Analyse des urines par litre.

Jours	Dose ingérée en pilules	Volume d'urine éliminée par jour	Azote total	Azote uréique	Urée	Phos- phates (Ph ² O ⁵)	Rapport AzU AzT
12 juin	»	740	18,36	17,52	37,7	1,44	0,95
13 —	»	800	11,14	10,67	22,9	1,32	0,96
14-15	3-3	1350	8,24	7,62	16,4	0,71	0,92
16 —	5	700	26,69	26,47	56,9	2,80	0,99
17 —	5	650	27,95	27,38	58,9	2,03	0,98
18 —	8	790	17,55	16,82	33,7	2,35	0,96
19 —	»	700	16,60	15,39	33,1	2,23	0,95

Deuxième chien, 11 kilog. — Analyse des urines par litre.

Jours	Dose ingérée en pilules	Volume d'urine éliminée par jour	Azote total	Azote uréique	Urée	Phos- phates (Ph ² O ⁵)	Rapport AzU AzT
22 juin	»	840	15,65	15,23	32,7	2,28	0,97
23 —	3	1200	7,68	7,44	16,2	1,37	0,97
24 —	3	1280	5,84	5,50	11,7	1	0,94
25 —	5	1300	7,41	7,04	15,5	1,56	0,95
26 —	5	1150	7,98	7,67	16,3	1,50	0,95
27 —	8	1000	11,87	11,53	24,8	3,74	0,97
28 —	5	1100	8,54	8,23	17,8	3,16	0,96
29 —	»	900	8,62	8,36	18	1,75	0,97
30 —	»	880	9,73	9,12	19,6	2,20	0,94

Troisième chien, 17 kilog. 200. — Analyse des urines par litre.

Jours	Dose ingérée en pilules	Volume d'urine éliminée par jour	Azote total	Azote uréique	Urée	Phos- phates (Ph ² O ⁵)	Rapport AzU AzT
2 juillet	»	1500	4,64	3,90	8,16	0,33	0,84
3 —	3	1550	4,52	3,88	8,38	0,61	0,86
4 —	3	2000	3,31	3,24	6,98	0,20	0,98
5 —	5	1800	3,86	2,21	6,98	0,32	0,64
6 —	5	1720	5,77	5,25	11,27	0,57	0,91
7 —	5	1950	5,31	4,84	10,50	0,54	0,92
8 —	»	1600	5,27	4,38	9,78	0,62	0,83

Ces résultats ne sont pas fort concluants, surtout étant donné ce que l'on sait actuellement de la variabilité de l'élimination urinaire chez les chiens ; cependant, il semble qu'en même temps que se produit l'augmentation de la quantité d'urine excrétée, il existe une exagération des oxydations intimes de l'organisme : celles-ci se traduisent par une augmentation dans l'urine de l'azote total, de l'urée, des phosphates.

Ceci, nous le répétons, ne doit être absolument considéré que comme une indication et ces expériences devraient être poursuivies sur une beaucoup plus vaste échelle.

Seules des expériences sur l'homme seraient concluantes et susceptibles de démontrer le bien fondé de l'emploi de ce médicament dans les cas de gravelle et dans les ascites et divers œdèmes.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Sans vouloir comme les Américains, attacher une importance énorme au *Collinsonia Canadensis* et le voir utilisé dans les affections les plus diverses, l'expérimentation physiologique nous a montré que son emploi empirique n'est pas dénué de bases scientifiques et qu'il ne doit pas être considéré comme un médicament populaire à action psychique ou nulle.

Nous croyons, au contraire, que ses propriétés cardiales, diurétiques et antispasmodiques constituent un ensemble intéressant et que cette drogue pourra être utilisée avantageusement sous forme d'extrait fluide ou de teinture alcoolique dans un certain nombre d'affections.

Les observations de A. French, de Beers, de Shoemaker montrent le parti que l'on peut tirer de son emploi rationnel dans les affections rénales et en particulier dans la gravelle et dans les cystites, où il paraît agir à la fois comme diurétique et comme antispasmodique. Nous possédons des médicaments plus actifs et plus sûrs comme résolutifs des œdèmes, mais il pourrait leur être substitué dans certains cas. Il pourra également être employé avec avantage comme astringent et comme irritant faible en

application locale, mais nous ne croyons pas qu'il soit susceptible d'être utilisé comme purgatif craignant de voir se manifester à la suite d'un emploi continu des phénomènes d'irritation vraie. Cependant, il faut le signaler, les résultats sont satisfaisants et l'étude de son action péristaltique et sécrétoire sur l'estomac et l'intestin mérite d'être étudiée de plus près.

Modes d'administration. — Toutes les parties de la plante peuvent être utilisées en thérapeutique, cependant le rhizome étant la plus riche en principes actifs, c'est lui que l'on emploie généralement.

On utilise à l'intérieur :

L'infusion..... 10 à 100 gr. p. 1000

La poudre..... 0,50 à 4 gr.

La teinture..... XX gouttes à 6 gr.

Chez les enfants.. X gouttes à 1 gr.

L'extrait fluide... 0 gr. 10 à 3 gr.

Pour l'usage externe on emploie :

Des pommades, 3 grammes de poudre pour 30 grammes de vaseline.

Des suppositoires fabriqués avec 0 gr. 25 à 0 gr. 50 d'extrait.

On a même utilisé des solutions d'extrait fluide dans quatre parties d'eau en injection rectale dans les cas d'hémorroïdes.

CONCLUSIONS

Le *Collinsonia Canadensis* contient un glucoside de la famille des Saponines et une résine.

Chez les animaux l'extrait alcoolique de la racine détermine à dose faible de l'hyperexcitabilité nerveuse ; à fortes doses à cette hyperexcitabilité succèdent de la dépression puis de la paralysie d'origine centrale accompagnées de troubles circulatoires et de phénomènes d'irritation sur les appareils glandulaires.

Le glucoside agit sur l'appareil circulatoire d'une façon analogue à celle des saponines et à doses modérées il peut être considéré comme un toni-cardiaque faible ; à doses plus considérables ce sont les effets irritants qui prédominent et sont caractérisés chez les animaux à sang froid par des phénomènes d'asystolie alternant avec des phases de ralentissement avec augmentation considérable de l'énergie systolique ; chez les animaux à sang chaud par une chute brusque de la pression sanguine avec ralentissement et augmentation d'énergie des contractions cardiaques.

La résine possède une action irritante moindre, elle

détermine surtout de l'accélération des battements cardiaques.

Les deux substances, mais spécialement la résine, exercent une action excitante sur les diverses sécrétions glandulaires gastro-intestinales et provoquent une diurèse abondante déterminée par les modifications circulatoires et probablement aussi par irritation de l'épithélium rénal. En même temps on constate une légère augmentation des diverses substances éliminées par l'urine.

Le *Collinsonia Canadensis* est fort utilisé dans l'Amérique du Nord comme diurétique.

L'étude des propriétés physiologiques de ses divers constituants permet d'interpréter ces effets thérapeutiques et rend compte de la place que cette plante occupe dans la pharmacopée américaine.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
G. POUCHET.

Vu : LE DOYEN,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- British medical Journal*. Gastric catarrh, an. 1887, vol. II, p. 712.
- COLLIN et PLANCHON. — *Drogues simples d'origine végétale*, an. 1895, t. I, p. 524.
- DE CANDOLLE. — *Prodromus*, an. 1848. Masson édit., Paris, t. XII, p. 253.
- DESCOURTILZ. — *Flore pittoresque et médicale des Antilles ou Traité des plantes usuelles des colonies franç., angl., espagn. et portug.*, an. 1827, t. III, p. 319.
- Jahresbericht der Pharmakognosie*, an. 1897, p. 90.
- An. 1897, p. 674.
- An. 1900, p. 69.
- An. 1901, p. 674.
- LAMARCK. — *Encyclopéd.* 21.
- Lancet*, an. 1888, p. 230.
- LINNÉ. — *Species Plantarum* (*Index Kewensis* 28) 1797. G. C. Nank édit., t. I. Première partie, p. 152. Groupe des Diandria Monogenia.
- LINNÉ. — *Hortus Cliffortianus*, p. 44, table 5.
- MARTINDALE. — *Extrapharmacopeia*. *Collinsonia Canadensis*, p. 438.
- NAPIER. — *American Journal of Pharmacy*, an. 1885, p. 228.
- PRITZEL. — *Iconographia Phaner. Index*. p. 289.

